МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СОЕДИНЕНИЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА

Методические рекомендации

Москва — 1980

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР

«СОГЛАСОВАНО»
Зам. начальника Главного
управления НИИ и координации
научных исследований
Н. А. Демидов
6.V-80 г.

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель министра
Н. Т. Трубилин
2.VI-80 г.

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СОЕДИНЕНИЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА

Методические рекомендации

Москва — 1980

СОСТАВЛЕНЫ
В МОСКОВСКОМ ГОРОДСКОМ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ ОРДЕНА ЛЕНИНА
И ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
ИНСТИТУТЕ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМЕНИ
Н. В. СКЛИФОСОВСКОГО

Соединения тяжелых металлов и мышьяка—одна из групп химических веществ, обладающих высокой токсичностью. В данную группу входит более 40 элементов с высоким атомным весом и удельным весом более 5,0 (среди них — ртуть, медь, кадмий, золото, железо, мышьяк и др.).

В токсических дозах тяжелые металлы и мышьяк оказывают разностороннее патологическое действие на организм за счет местной деструкции (ожога) тканей и общерезорбтивного действия, заключающегося в блокировании функционально активных групп белков-ферментов и структурных белков. Наибольшее значение имеет блокирование сульфгидрильных (тиоловых) групп, обеспечивающих биологическую активность более 50% белков-ферментов.

В результате потери протеидами многих своих физико-химических и биологических свойств нарушается белковый, углеводный и жировой обмен.

Что касается органических соединений тяжелых металлов и мышьяка, то наличие в составе молекулы углеводородного радикала приводит к их быстрому проникновению в центральную нервную систему и развитию выраженной неврологической симптоматики, часто превалирующей в клинической картине острых отравлений.

Соединения тяжелых металлов и мышьяка могут поступать в организм пероральным и ингаляционным путем, а также в результате всасывания с поверхности кожи и слизистых оболочек и при парентеральном введении.

При пероральном отравлении всасывание этих соединений происходит в ионизированном виде, чему способствует наличие хлоридов в желудочном соке и щелочная реакция кишечного сока. Основной участок всасывания — двенадцатиперстная кишка и начальный отдел тощей кишки.

В крови тяжелые металлы циркулируют в виде ионов в комплексе с аминокислотами и жирными кислотами. Однако ведущую роль в транспорте тяжелых металлов играют белки, образующие с ними прочную связь.

Тяжелые металлы и мышьяк фиксируются на оболочках клеток, нарушают их структуру, блокируя тиоловые группы, и приводят к выходу из клетки калия и проникновению в нее натрия и воды. Примером цитотоксического действия ядов этой группы является разрушение мембран эритроцитов с развитием гемолиза.

Тяжелые металлы и мышьяк распределяются практически во всех органах и депонируются в них в течение нескольких месяцев. Характерным является способность этих веществ накапливаться в высоких концентрациях и длительно депонироваться в почках и печени, что объясняется высоким содержанием в почечной и печеночной ткани особого белка — металлобионина, богатого тиоловыми группами.

Выделение тяжелых металлов и мышьяка происходит в разных пропорциях почками, печенью (с желчью), слизистой оболочкой желудка и кишечника (с калом), потовыми и слюнными железами, что сопровождается, как правило, поражением выделительных аппаратов этих органов и характеризуется соответствующей клинической симптоматикой.

Клинически токсическое действие тяжелых металлов и мышьяка проявляется поражением желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и нервной систем, крови, а также печени и почек с частым развитием острой почечной и острой печеночно-почечной недостаточности (ОПН и ОППН). Указанная патология, по данным различных авторов, сопровождается высокой летальностью — от 15 до 84%.

Методы лечения этих отравлений претерпели значительную эволюцию. Долгое время они носили симптоматический характер, а от хирургического лечения, например, синдрома «сулемовой почки» путем декапсуляции почек и ранней декапсуляции почек с цекостомией отказались из-за незначительного эффекта.

Появление современных антидотов (БАЛ, дикаптол, унитиол) увеличило возможности терапии, но в тяжелых случаях этого оказалось недостаточно для заметного снижения летальности.

В последние годы в лечении указанных отравлений все больший интерес исследователей вызывает применение таких хирургических методов активной детоксикации, как гемодиализ и перитонеальный диализ. Кроме того, по нашим данным, токсическое поражение печени и почек можно предупредить или значительно облегчить при введении антидота (унитиола) в печень через пупочную вену.

Исследования, проведенные в Республиканском центре по лечению острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, позволили установить конкретные особенности различных методов лечения этой патологии в соответствии с тяжестью состояния больных.

I. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СОЕДИНЕНИЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА

Острые отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка характеризуются следующими основными клиническими признаками:

— желудочно-кишечными поражениями;
— экзотоксическим шоком;
— поражением центральной нервной системы (токсическая энцефалопатия);
— поражением почек (токсическая нефропатия);
— поражением печени (токсическая гепатопатия);
— поражением крови (гемолиз, анемия);
— нарушением дыхания.

Желудочно-кишечные поражения являются наиболее частыми, наблюдаются у 97,3% больных и обусловлены как прижигающим действием соединений тяжелых металлов и мышьяка, так и выделением их слизистыми полости рта и толстого кишечника (выделительный стоматит и колит).

Желудочно-кишечные поражения проявляются металлическим вкусом во рту, тошнотой, болями при глотании, по ходу пищевода, болями в животе, локализующимися в эпигастральной области или носящими разлитой характер. Наблюдается рвота, гиперемия зева и задней стенки глотки, болезненность при пальпации шейного отдела пищевода, эпигастральной области, по ходу кишечника, чаще — в нисходящем отделе толстого кишечника или разлитая болезненность при пальпации живота.

В тяжелых случаях появляется повторный жидкий стул. В наиболее тяжелых случаях (у 22% больных) в первые часы возникает пищеводно-желудочное и кишечное кровотечение.

Выделительные поражения чаще присоединяются на 2—4-е сутки и вызываются главным образом соединениями ртути и свинца. Выделительный стоматит характеризуется темной сульфидной каймой на деснах, болями в полости рта и

в горле при глотании, гиперемией, кровоточивостью, изъязвлением десен, расшатыванием зубов, слюнотечением, увеличением и болезненностью подчелюстных лимфоузлов при пальпации. Выделительный колит варьирует от катарального до некротически-язвенного, который иногда сопровождается повторными профузными кишечными кровотечениями.

Ожог слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта наиболее характерен при отравлениях соединениями ртути и меди. Тошнота и рвота чаще бывают при отравлениях соединениями меди и мышьяка. При отравлениях соединениями меди рвотные массы могут иметь голубой или голубовато-зеленый цвет, при отравлениях соединениями мышьяка — зеленый. Разлитые боли в животе наиболее часты при отравлениях соединениями мышьяка, а при отравлениях соединениями свинца они могут носить характер длительной кишечной колики. Резко выраженные симптомы гастроэнтерита, носящие холероподобный характер, появляются вследствие выраженного токсического действия мышьяка, приводящего к парезу капилляров кишечника, повышению проницаемости их стенок и транссудации большого количества жидкости в просвет кишечника (так называемая гастроинтенстинальная форма отравлений соединениями мышьяка).

Экзотоксический шок наблюдается у 25,7% больных. Он чаще встречается при отравлении соединениями меди, хрома и мышьяка. Причины шока — болевой фактор, водно-электролитные нарушения, резорбция продуктов распада тканей и общетоксическое действие соединений этой группы. Экзотоксический шок характеризуется бледностью, цианозом или «мраморностью» кожных покровов, появлением холодного пота, беспокойством или вялостью и заторможенностью больных. Наблюдается тахикардия, реже брадикардия, повышение или падение артериального давления, сниженное или отрицательное центральное венозное давление, увеличение гематокрита.

Токсическая энцефалопатия развивается у 5,7% больных, она характерна для отравлений соединениями мышьяка и свинца. Встречаясь редко, токсическая энцефалопатия является тем не менее опасным для жизни осложнением. Проявлениями ее служат эйфория, неадекватность больных, психомоторное возбуждение либо сопор, спутанность сознания и кома. Вегетативные нарушения характеризуются повышением или падением артериального давления, одышкой или бради- и апноэ, гиперемией или цианозом лица, бледностью кож-

ных покровов. Отмечаются снижение остроты зрения и временная диплопия, а также болезненные тонические судороги верхних и нижних конечностей, иногда эпилептиформные судороги.

Прием очень больших количеств мышьяка (1—2 г и более) может привести к ярко выраженным проявлениям энцефалопатии (сопор, кома, генерализованные судороги, паралич дыхания, коллапс). Это рассматривается как нервно-паралитическая форма отравления мышьяком.

Токсическая нефропатия развивается у 67,6% больных. При ее легкой степени наблюдаются только умеренные нарушения состава мочевого осадка в течение 5—7 суток (белок до 1,6‰, эритроциты 2—4, лейкоциты 5—12 в поле зрения), при средней — снижение диуреза в течение 2—3 суток, умеренные нарушения азотвыделительной и фильтрационно-реабсорбционной функции почек в течение 10—20 суток, повышение мочевины до 48—75 мг%, креатинина до 4—6 мг%, снижение фильтрации до 27—60 мл/мин, а реабсорбции — до 92—98%. В наиболее тяжелых случаях развивается нефропатия тяжелой степени — острая почечная недостаточность (ОПН).

Токсическая гепатопатия наблюдается в 51,4% случаев и обычно развивается на 1—3 сутки. Тяжесть поражения печени бывает различной. Гепатопатия легкой степени характеризуется только умеренным повышением в крови уровня билирубина (до 1,1—1,8 мг%) и активности ферментов (АСТ—до 14,2—33,7 ед, АЛТ—до 10,8—21 ед. ЛДГ—до 450—820 МЕ). В случаях гепатопатии средней тяжести указанные нарушения более выражены; кроме того, присоединяются клинические признаки поражения печени (желтушность склер и кожных покровов, увеличение печени и болезненность при пальпации правого подреберья, геморрагический диатез). Гепатопатия тяжелой степени проявляется острой печеночной недостаточностью.

Токсическое поражение крови сопровождается гемолизом и анемией.

Гемолиз встречается в 17,7% случаев, обычно он развивается через 5—12 и более часов с момента отравления, но при ингаляционном отравлении мышьяковистым водородом наступает раньше — через 2—4 часа. Для этих отравлений и для отравлений соединениями меди гемолиз наиболее характерен, отличается большой длительностью (до 6 суток) и вы-

сокими цифрами свободного гемоглобина в плазме крови (до 2 000 мг%).

Анемия наблюдается у 41,5% больных и носит нормо- или гипохромный характер. Ее причинами являются токсическое действие соединений тяжелых металлов и мышьяка на костный мозг, развитие гемолиза, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, а также острая почечная (ОПН) и острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН).

Нарушения дыхания центрального характера сопровождают экзотоксический шок или токсическую энцефалопатию, а в 2,2% случаев они носят периферический характер с механической асфиксией вследствие ожога верхних дыхательных путей.

У 82,7% больных наблюдается лихорадочная реакция. Как правило, температура соответствует тяжести отравления и не превышает 39°С. Она достигает больших цифр при присоединении инфекционных осложнений, но в тяжелых случаях иногда бывает выражена слабо или отсутствует.

Морфологические изменения крови встречаются в 85,8%. случаев и характеризуются лейкоцитозом, нейтрофилезом с палочкоядерным сдвигом, лимфо- и моноцитопенией, увеличением СОЭ. В тяжелых случаях появляются юные клетки, миелоциты, анизо- и пойкилоцитоз, нормобластоз.

Для отравления парами ртути и органическими соединениями тяжелых металлов и мышьяка характерны следующие симптомы поражения центральной и вегетативной нервной системы: возбудимость, бессонница, раздражительность, диплопия, затруднение глотания, нарушение тазовых функций (при отравлении гранозаном), депрессия и буйство, дезориентация, ваготония (при отравлении тетраэтилсвинцом), ртутный тремор и ртутный эретизм (при ингаляционных отравлениях парами ртути).

Ингаляция паров соединений цинка и меди вызывает «литейную лихорадку» (слабость, озноб, сухой кашель, высокая температура до 39—41°С, головная боль, бред, аллергическая сыпь на коже и зуд).

Ближайшие осложнения отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка развиваются обычно в течение первой недели. К ним относятся острая почечная и острая печеночно-почечная недостаточнось.

Острая почечная недостаточность (ОПН) имеет место у 24,4% больных; чаще развивается при отравлениях соединениями ртути и хрома. Ее клинические признаки: гипергидра-

тация, гипертония, азотемия, нарушение электролитного баланса. Причиной ОПН может быть шок, вызывающий острую ишемию почечной ткани, и прямое токсическое действие тяжелых металлов и мышьяка на почечный эпителий вследствие блокады тиоловых групп, нарушение ими нервно-сосудистой регуляции почечного кровотока. На развитие ОПН влияет также деструкция желудочно-кишечного тракта и тяжелые поражения печени. При гемолизе присоединяется гемоглобинурийный нефроз.

Изменения в почках в типичных случаях отравления сулемой характеризуются их увеличением (большие белые почки), некрозом и дегенерацией почечного эпителия, распадом митохондрий, развитием очагов кальцификации и интерстициальной воспалительной реакции. Эти изменения, входящие ранее в картину «сулемовой почки», обнаружены и при отравлениях другими соединениями этой группы (медь, мышьяк).

Острая печеночная недостаточность развивается в 5,3% случаев, обычно сочетается с ОПН и характеризуется, наряду с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками поражения печени, развитием синдрома нарушения сознания — гепатаргии (сонливость, возбуждение, бред, галлюцинации) и печеночной комы. Острая печеночно-почечная недостаточность наиболее часто развивается при отравлении соединениями меди и хрома; ОППН вызывается теми же причинами, что и ОПН. Имеют значение и онтогенетические гепато-ренальные связи, а также то, что при массивном поступлении токсических веществ в организм исчерпываются специальные пути детоксикации (конъюгация с естественными комплексообразователями) и в процессе микросомального ферментного метаболизма наступает истощение энергетических ресурсов и дистрофия гепатоцитов.

Морфологически в печени определяются диффузные центролобулярные некрозы, билиарный стаз, а при гемолизе — «пигментный гепатоз» с последующим очаговым некрозом.

К отдаленным осложнениям относятся инфекционно-септические процессы, которые, как правило, возникают на фоне ОПН и ОППН.

Летальность среди больных, находившихся на лечении в Республиканском центре, составила 19,4%. Причиной смерти у 28,7% больных служил экзотоксический шок, а в 69,8% случаев — ОПН и ОППН. Летальность при ОПН составила

45,2%, она резко увеличивалась при присоединении тяжелых поражений печени.

Учитывая экстренность лечебных мероприятий при указанных отравлениях, мы выделяем ранние признаки, при помощи которых состояние больных можно оценить в первые часы: поражение желудочно-кишечного тракта, вызванное прижигающим и раздражающим действием яда, экзотоксический шок, токсическая энцефалопатия, гемолиз при отравлении мышьяковистым водородом. У подавляющего числа больных они развиваются в первые 1—3 часа с момента отравления, реже — через 4—6 часов.

Вид токсического вещества, путь его поступления и другие обстоятельства могут изменить типичную картину отравления. Так, прием сулемы в растворе может значительно задержать или исключить вовсе появление ранних признаков интоксикации. Ранние признаки отравления отсутствуют и при всасывании токсических веществ с поверхности кожи (например, при втирании серой ртутной мази) или через слизистые влагалища и прямой кишки. Для поступления серой ртутной мази через кожу характерно развитие дерматита (мелкоточечная папулезно-петехиальная, часто сливная зудящая сыпь в местах втирания, расчесы, фолликулит, лихорадка до 40°).

При алкогольном опьянении диспепсические проявления могут развиться поздно или отсутствовать, что, с одной стороны, затрудняет оценку тяжести отравления, а с другой — подавление защитного рвотного рефлекса служит дополнительным фактором, утяжеляющим интоксикацию.

Отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка имеют три степени тяжести: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Распределение основных симптомов соответственно тяжести интоксикации отражено в приложении 2; это позволяет сделать выводы об их диагностической ценности при оценке состояния больных.

Клиника легких отравлений, как правило, представлена 2—3 нерезко выраженными симптомами. Диспепсические проявления стихают в ближайшие часы, а проявления ожога слизистых, как правило, в течение 4—7 суток. Умеренно выраженный выделительный стоматит сопровождает только отравления серой ртутной мазью. Характерна нефропатия легкой степени.

При среднетяжелых отравлениях желудочно-кишечные нарушения более выражены, могут сопровождаться пищеводно-

желудочным кровотечением и продолжаться до суток. Наблюдается выделительный стоматит. Проявления экзотоксического шока и гемолиза не часты и выражены умеренно. Характерно развитие легкой гепатопатии или гепато- и нефропатии средней тяжести. Срок лечения больных увеличивается до 10—18 суток.

При тяжелых отравлениях желудочно-кишечные нарушения могут длиться несколько суток, сопровождаются кровотечениями. Развиваются выраженные выделительные стоматиты и колиты. Экзотоксический шок протекает с признаками декомпенсации (острая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение микроциркуляции) и может стать причиной смерти в 1—2-е сутки. Токсическая энцефалопатия также может вызвать витальные нарушения. Гемолиз отличается высоким содержанием свободного гемоглобина в плазме крови (до 1100—6000 мг%) и стойкостью (до 2—6 суток). Гемоглобин может снизиться до 55—30 ед. Характерно развитие ОПН и ОППН. Срок лечения больных достигает 20—40 суток и более.

Учитывая длительность токсикогенной фазы (т. е. периода циркуляции токсического вещества в крови) при данных отравлениях (до 2 недель), мы выделяем ее ранние и поздние сроки. Ранние сроки токсикогенной фазы при среднетяжелых отравлениях ограничиваются развитием гепато- и нефропатии средней тяжести, а при тяжелых отравлениях — ОПН и ОППН. Появление этих печеночно-почечных нарушений говорит о наступлении поздних сроков токсикогенной фазы.

Проведение лечебных мероприятий в ранние сроки токсикогенной фазы оказывает наиболее заметное влияние на течение заболевания.

II. ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ СОЕДИНЕНИЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА

а) Консервативные мероприятия по детоксикации. Симптоматическая терапия.

Применение этих методов лечения начинается уже на догоспитальном этапе.

Промывание желудка при указанных отравлениях необходимо сопровождать введением 50—100 мл 5% раствора унитиола через зонд в начале и в конце промывания для связывания невсосавшегося яда.

Токсическое вещество (например, медь, ртуть, золото) вновь обнаруживается в промывных водах при повторных промываниях желудка. По этой причине желудок необходимо промывать 2—3 раза в сутки.

Для очищения желудочно-кишечного тракта внутрь вводятся слабительные (касторовое и вазелиновое масло), назначаются сифонные клизмы с унитиолом.

Для профилактики и лечения экзотоксического шока проводится обезболивающая терапия (1 мл 1% раствора промедола или морфина 4—6 раз в сутки подкожно или внутривенно), применяются холинолитики, спазмолитики, антигистаминные средства (0,5 мл 0,1% раствора атропина, 2 мл 2% раствора папаверина, 2 мл 0,2% раствора платифиллина, 2 мл 1% раствора димедрола 4—6 раз в сутки подкожно или внутривенно), проводится сердечно-сосудистая терапия, а при резком падении артериального давления внутривенно струйно и капельно вводится преднизолон (до 300 мг в сутки).

Внутривенная инфузионная терапия — обязательное условие проведения мероприятий по выведению яда. Она включает вливание полиглюкина, полиглюкин-новокаиновой или глюкозо-новокаиновой смеси (40 мл 2% раствора новокаина на 400 мл полиглюкина или 10% раствора глюкозы), реополиглюкина, желатиноля, бикарбоната натрия (300—600 мл 4% раствора), гипертонических растворов глюкозы, растворов электролитов и 10% раствора хлористого калия, 0,85% раствора хлористого натрия. Это способствует восстановлению нормального объема циркулирующей крови, нормализации центрального венозного давления, кислотно-щелочного состояния и электролитного состава плазмы крови.

Форсированный диурез и алкалинизация плазмы при легких отравлениях являются достаточно эффективным способом детоксикации, а при тяжелых и среднетяжелых отравлениях дополняют более мощные методы удаления яда — гемо- и перитонеальный диализ. Особенностью проведения форсированного диуреза является сочетание его с дробным внутривенным капельным введением 200—300 мл 5% раствора унитиола.

При использовании гемодиализа стимуляцию диуреза целесообразно начинать после окончания операции: во-первых, резко снижается концентрация токсического вещества в крови, и, следовательно, его количество, фильтрующееся почками и оказывающее на них токсическое действие, а во-вторых,

прекращается ультрафильтрация, уменьшающая количество выделяемой мочи.

Гемолиз ликвидируется также путем форсированного диуреза, при этом алкалинизация плазмы должна быть более интенсивной (до 1000 мл 4% раствора бикарбоната натрия внутривенно капельно).

Для лечения деструктивных изменений слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта необходима кортикостероидная терапия во избежание рубцовых изменений пищеварительного канала (125 мг гидрокортизона или 40 ед АКТГ в сутки внутримышечно). Внутрь назначают смесь подсолнечного масла, анестезина, новокаина, биомицина по 1 столовой ложке 4 раза в день. Внутримышечно вводится пенициллин (500 тыс. ед. 6 раз в сутки). Диета должна быть щадящей (стол № 1а, позже стол № 7 или № 5). При ожоге слизистой полости рта показано полоскание ее раствором фурацилина, для лечения стоматита, кроме того, — аппликация синтомициновой эмульсии и химотрипсина.

При желудочно-кишечном кровотечении проводят гемостатическую терапию — хлорид кальция (10% раствор внутривенно 2—3 раза), викасол (3 мл 1% раствора 3—4 раза внутривенно), аскорбиновая кислота (5—10 мл 5% раствора внутривенно), дробное переливание свежецитратной крови, пузыри со льдом на эпигастральную область. Наиболее эффективным способом остановки пищеводно-желудочных кровотечений является проведение локальной гипотермии желудка по методике, разработанной в Республиканском центре по лечению отравлений.

Вследствие выраженных деструктивных изменений при ожоговой болезни необходимы повторные вливания плазмы, крови и кровезаменителей, белковых заменителей под контролем гематокрита, объема циркулирующей крови, содержания белков в плазме крови.

Для профилактики и лечения токсической гепатопатии назначаются липотропные средства: липокаин (0,1 г 3 раза в день внутрь) и липоевая кислота (0,5% раствор из расчета до 20—30 мг на 1 кг веса в 400 мл 10% раствора глюкозы внутривенно капельно со скоростью 30—40 капель в минуту). Проводят витаминотерапию (по 2—4 мл 5% раствора витаминов B_1, B_6, 400—800 мкг витамина B_{12}, 5мл 5% раствора аскорбиновой кислоты внутримышечно 1 раз в сутки), гормонотерапию (125 мг гидрокортизона, 30—60 мг преднизолона 1 раз в сутки внутримышечно). Применяется глютамино-

вая кислота (до 4 г в сутки внутрь), ацетилцистеин (10 мл 6 раз в сутки внутримышечно), унитиол (до 30 мл 5% раствора в сутки), десенсибилизирующие средства (2 мл 1% раствора димедрола 4 раза в сутки внутримышечно). В случае выраженных проявлений гепатопатии показано бужирование пупочной вены с введением в нее витаминов, гормонов, глютаминовой и липоевой кислот в 400 мл 10% раствора глюкозы с инсулином в указанных выше дозах.

Одной из причин токсической энцефалопатии (в частности, при интоксикации мышьяком) может быть угнетение синтеза витамина B_1 и его дефицит. Для профилактики этого нарушения показано введение 10—15 мл 5% раствора этого витамина внутримышечно в сутки, а при лечении развившейся энцефалопатии—30—40 мл внутривенно капельно в 400 мл 5% глюкозы в течение 1—2 часов.

При нарушении гемокоагуляции (снижение толерантности плазмы к гепарину, увеличение фибринолиза, снижение фибриногена плазмы крови) положительное действие оказывает гепарин (15—20 тыс. ед. внутримышечно в сутки в течение 3—4 суток).

В комплексном лечении чрезвычайно важна антидотная и специфическая терапия.

Наиболее эффективным антидотом является унитиол, оказывающий свое действие по конкурирующему типу, благодаря наличию в его молекуле двух рядом расположенных тиоловых групп. В щелочной среде унитиол образует с тяжелыми металлами и мышьяком стойкие циклические комплексы, освобождает эти яды из связи с тиоловыми группами белков, реактивируя последние, увеличивает элиминацию тяжелых металлов и мышьяка с мочой, способствует их извлечению из депо, резко увеличивает их клиренс через целлофановую мембрану аппарата «искусственная почка».

Унитиол применяется при использовании форсированного диуреза и хирургических методов активной детоксикации. Внутримышечно он назначается до 120—150 мл в сутки с постепенным снижением дозы по мере выведения яда из организма и наличия положительной клинической динамики. Показано внутривенное капельное введение тиосульфата натрия (60 мл 30% раствора в 400 мл 5% раствора глюкозы).

При отравлениях мышьяковистым водородом вводится мекаптид (40% раствор по 1—2 мл внутримышечно до 6—8 мл в сутки). При отравлениях препаратами железа, свинца и хрома также назначается тетацин-кальций (ЭДТА) по

1—2 мл 10% раствора на 1 кг веса в 100 мл 5% раствора глюкозы внутривенно 2—3 раза в сутки.

б) Применение хирургических методов активной детоксикации

Хирургические методы активной детоксикации показаны при тяжелых и среднетяжелых отравлениях, где их использование оказывает решающее влияние на течение и исход заболевания.

Основным показанием к применению хирургических методов детоксикации является типичная клиническая картина отравления, подтвержденная анамнестическими данными о приеме токсической дозы препарата.

Это основной критерий, который позволяет решить вопрос о применении хирургических методов детоксикации у подавляющего числа больных.

При отсутствии типичной клинической картины дополнительными показаниями служат содержание токсического вещества в крови или моче в токсической концентрации и прием токсического вещества в дозе, во много раз превышающей смертельную.

Этот последний момент—показание к использованию хирургических методов до получения лабораторных данных.

С наибольшей вероятностью необходимость использования дополнительных критериев может возникнуть при отравлениях соединениями ртути и мышьяка.

Гемодиализ. Этот метод удаления токсического вещества является наиболее эффективным. Проведение гемодиализа осуществляется с помощью отечественных (АИП-140, АИП-140м) или зарубежных («Travenol» и др.) аппаратов «искусственная почка» через артерио-венозный шунт.

Клинические результаты свидетельствуют о том, что высокая эффективность гемодиализа в наибольшей степени проявляется при его использовании в ранние сроки токсикогенной фазы отравлений — до 1—3 суток с момента приема яда (ранний гемодиализ). Гемодиализ в эти сроки способствует купированию ранних симптомов интоксикации, предупреждению выделительного стоматита и колита, выраженного поражения крови, почек и печени, а также значительно снижает летальность и сроки лечения больных. Так, выведение токсического вещества при раннем гемодиализе у большей части больных способствует прекращению тошноты, рвоты,

диареи, болей в животе. Как правило, не возобновляются имевшиеся до операции пищеводно-желудочные и кишечные кровотечения. Частота выделительных стоматитов и колитов при этом снижается в 2—3 раза, а их лечение становится значительно легче.

Стабилизация артериального давления, нормализация частоты сердечных сокращений, гематокрита и центрального венозного давления свидетельствует о профилактическом влиянии гемодиализа на развитие экзотоксического шока.

В первые часы после приема яда гемодиализ способствует купированию токсической энцефалопатии.

Гемолиз после раннего гемодиализа, как правило, не развивается, а анемия либо отсутствует, либо выражена умеренно (гемоглобин 50—60 ед.).

Влияние раннего гемодиализа на некоторые показатели особенно наглядно при сравнении их с аналогичными показателями у больных, где ранний гемодиализ не применялся.

При тяжелых отравлениях частота ОПН уменьшилась в 1,9 раза (с 86,9 до 42,2%), а ОПН тяжелой степени, являющейся основной причиной смерти больных — в 2,9 раза (с 79,3 до 27,8%). Ранний гемодиализ, таким образом, способствует как предупреждению ОПН вообще, так и ее тяжелой степени в частности. Частота ОППН снизилась также весьма значительно — в 3,4 раза (с 18,9 до 5,6%). Летальность среди тяжелых больных уменьшилась на 22,5% (с 58,6 до 36,1%), а койко-день сократился с 39,1 до 23,8.

При среднетяжелых отравлениях использование раннего гемодиализа снизило частоту гепато- и нефропатии средней тяжести в 3,5 раза (с 44,5 до 12,5%), а койко-день уменьшился с 13 до 11.

При тяжелых отравлениях наиболее эффективные результаты приносит гемодиализ, начатый как можно раньше (не позднее 12 часов после приема яда) и продолжающийся 8—10 часов. При этом ранние симптомы интоксикации купируются в течение операции или в первые часы после нее. Практически полностью предупреждается поражение крови (не наступает гемолиз, гемоглобин не менее 65 ед.), нефро- и гепатопатия достигают только легкой степени.

Выраженные проявления экзотоксического шока могут быстро привести к тяжелым нарушениям функции органов и систем и резко снизить эффект гемодиализа. Это наиболее характерно для отравлений соединениями хрома и меди. В такой ситуации гемодиализ должен быть начат как можно

раньше. Его необходимо сочетать с интенсивной противошоковой терапией.

При среднетяжелых отравлениях наиболее эффективен гемодиализ, начатый не позднее 6 часов с момента отравления. Это объясняется тем, что при среднетяжелых отравлениях имеет место прием меньшего количества яда, который быстро снижает свою концентрацию в крови, фиксируясь в органах и становясь малодоступным диализу. Продолжительность диализа должна быть не менее 4 часов, так как яд, циркулируя в крови в достаточных для диализа концентрациях, быстрее выводится из крови, чем при тяжелых отравлениях.

При использовании гемодиализа в указанные оптимальные сроки ранние симптомы отравления купируются уже в процессе операции, поражения крови, почек и печени не наступает.

Высокая эффективность гемодиализа подтверждается интенсивным очищением крови от токсического вещества (средний клиренс ртути 64,8 мл/мин, меди — 28,5 мл/мин), выраженным снижением его концентрации в крови после операции (на 70—80%), обнаружением токсического вещества в диализирующей жидкости.

Однократного использования гемодиализа часто бывает достаточно. Но при наиболее тяжелых интоксикациях или при неполном использовании возможностей первой операции (позднее начало, малая продолжительность) отмечается сохранение или усугубление клинической картины отравления и наличие токсического вещества в крови в высоких концентрациях. Это требует проведения повторных операций гемодиализа. Такие случаи наиболее характерны при отравлениях соединениями ртути и мышьяка.

Повторные операции должны быть такими же длительными, как и однократные, так как при их проведении происходит постепенное извлечение токсического вещества, депонировавшегося в органах.

У части больных, несмотря на использование гемодиализа, развивается ОПН, но в то же время продолжается циркуляция яда в крови в токсических концентрациях. Чаще всего это встречается при отравлении соединениями ртути и мышьяка. Использование гемодиализа (обычно повторное), в таких случаях наряду с выведением мочевины позволяет удалить дополнительное количество яда и облегчает клиническое течение отравления. Особенностью применения гемодиализа является, как правило, более частое про-

ведение — в зависимости от концентрации токсического вещества в крови.

Обязательным условием успешного гемодиализа является внутривенное капельное введение 5% раствора унитиола в течение всей операции — 30—40 мл в час при тяжелых отравлениях и 20—30 мл в час при среднетяжелых. Четверть общего количества унитиола вливается перед операцией, создавая «антидотную нагрузку» для обеспечения комплексообразования к ее началу.

При отравлениях солями железа, свинца и хрома с учетом высокой константы комплексообразования во время гемодиализа вводится также ЭДТА—1—2 мл 10% раствора на 1 кг веса больного внутривенно капельно.

Наибольший клиренс токсического вещества достигается при скорости перфузии диализатора 150—200 мл/мин, что одновременно обеспечивает длительную переносимость операции.

Смену диализирующей жидкости при рециркуляции диализата необходимо производить каждые 4 часа, так как за это время разница между концентрацией токсического вещества в баке и его концентрацией в крови резко уменьшается.

Противопоказаниями к гемодиализу являются:

1. Стойкое снижение систолического АД ниже 90 мм рт. ст. Это может наблюдаться при выраженных проявлениях экзотоксического шока. Проведение гемодиализа в таких случаях возможно только после нормализации гемодинамики путем комплекса противошоковых мероприятий.
2. Выраженный внутрисосудистый гемолиз.
3. Продолжающееся пищеводно-желудочное или кишечное кровотечение при отсутствии регионарной гепаринизации.

Перитонеальный диализ. Этот метод детоксикации менее эффективен, чем гемодиализ. Основным показанием к его применению является длительная циркуляция яда в крови в токсических концентрациях. У части тяжелых больных в таких случаях даже повторные гемодиализы оказываются недостаточными и поэтому должны сочетаться с перитонеальным диализом. Перитонеальный диализ рекомендуется также при наличии противопоказаний к гемодиализу.

Перитонеальный диализ проводится фракционным способом. С этой целью под местной инфильтрационной анестезией 0,5% раствором новокаина после нижне-срединной лапаро-

томии в брюшную полость вшивается резиновая фистула с раздувной манжеткой, обеспечивающей более прочное положение фистулы и герметизацию брюшной полости. Через фистулу в направлении малого таза вводится перфорированный резиновый катетер, соединяющийся с системой для проведения диализа.

Диализирующий раствор подогревается до 37—38°С, его объем, одномоментно вводимый в брюшную полость, составляет от 900 до 1800 мл. К 800—1600 мл стандартного раствора электролитов ($NaCl$ — 6,3 г, KCl — 0,3 г, $CaCl_2$ — 0,3 г, $MgCl_2$ — 0,1 г, глюкозы 6 г на 800 мл дистиллированной воды) добавляется 500 тыс. ед пенициллина и 20—100 мл 40% раствора глюкозы. Добавлением 25—50 мл 4% раствора бикарбоната натрия рН диализирующей жидкости под лабораторным контролем доводится до 7,1—7,2. Это обеспечивает лучшую диализацию токсического вещества (ртути и меди) и одновременно дает возможность длительного проведения диализа при коррекции рН крови бикарбонатом натрия. Для повышения эффективности операции в каждую смену диализирующей жидкости добавляют также по 1 мл 5% раствора унитиола.

Оптимальная экспозиция диализирующего раствора в брюшной полости — 20—30 минут.

Необходимым является внутривенное введение унитиола в количестве 200—300 мл 5% раствора за каждый сеанс (6—15 смен). Это оказывает наибольший эффект на диализируемость токсического вещества (ртути, меди).

Сочетание указанных условий позволяет увеличить клиренс ртути и меди в 2—5 раз по сравнению с таковым при использовании стандартных щелочных растворов. Средний клиренс ртути составляет 6 мл/мин, а меди — 8,2 мл/мин.

Повышению диализации токсического вещества при добавлении унитиола в диализирующую жидкость и его внутривенном введении способствует образование комплексов металл-унитиол, которые обладают меньшими размерами, чем комплекс металл-белок и поэтому лучше диализируются. Снижение рН диализирующей жидкости уменьшает устойчивость комплекса металл-белок и способствует лучшей диализации металла в виде молекул меньшего размера.

При данном способе проведения перитонеального диализа более интенсивная детоксикация происходит также за счет введения большого количества антидота.

Лучший клинический эффект этой операции достигается в поздние сроки токсикогенной фазы тяжелых интоксикаций. Преимущество перитонеального диализа заключается в длительном и постоянном извлечении токсического вещества, депонировавшегося в органах и вновь повышающего свою концентрацию в крови после очередного гемодиализа. При развившейся ОПН и ОППН повторные сеансы перитонеального диализа способствуют также выведению эндогенных шлаков (аммиака, мочевины, креатинина) и нормализации водно-электролитного баланса. Перитонеальный диализ в таких случаях должен проводиться в течение нескольких суток с продолжительностью каждого сеанса по 10—15 часов. Наиболее типично это при отравлениях соединениями ртути и мышьяка, в частности, мышьяковистым водородом.

В ранние сроки токсикогенной фазы перитонеальный диализ менее эффективен. При сохраняющейся клинической картине отравления и токсической концентрации яда в крови его целесообразно проводить после гемодиализа. Перитонеальный диализ, проводимый одновременно с гемодиализом, не приносит существенной пользы, так как проходит на фоне быстро снижающейся концентрации токсического вещества в крови. Кроме того, при отсутствии регионарной гепаринизации введение гепарина в общий кровоток приводит к кровоточивости раны брюшной стенки.

Перитонеальный диализ не имеет противопоказаний, кроме невозможности его выполнения по техническим причинам.

Трансумбиликальная антидотная терапия. Способность тяжелых металлов и мышьяка депонироваться в печени и высокая эффективность трансумбиликального введения лекарств создают предпосылку для профилактики и лечения токсической гепато- и нефропатии с помощью введения антидота (унитиола) в пупочную вену. Целесообразность этого способа детоксикации подтверждается также тем, что в крови, взятой из воротной вены, концентрация ртути и меди оказывается в 1,2—1,5 раза выше по сравнению с таковой в артериальной крови.

Данный способ лечения показан в течение всей токсикогенной фазы тяжелых отравлений и в поздние сроки токсикогенной фазы среднетяжелых отравлений в сочетании с другими хирургическими методами детоксикации.

Выделение пупочной вены производится по общепринятой методике, для расширения ее просвета используются

фторопластовые бужи. В вену вводится полиэтиленовый катетер.

Операцию необходимо начинать не ранее 5—6 часов после окончания гемодиализа, когда уменьшается эффект гепаринизации и связанная с ним кровоточивость тканей.

Унитиол вводится капельно, 60—100 капель в минуту, в количестве 50—150 мл 5% раствора в сутки, дробно в 400—800 мл 10% раствора глюкозы. Детоксикация по данной схеме проводится 4—6 суток.

Трансумбиликальная антидотная терапия сочетается с введением в пупочную вену витаминов, преднизолона, липотропных препаратов.

Такое лечение предупреждает или значительно облегчает проявления токсической гепато- и нефропатии, а при уже развившихся поражениях печени и почек способствует обратному развитию их клинических признаков в течение указанного выше срока.

Операция бужирования и катетеризации пупочной вены не оказывает заметного влияния на состояние больного, ее выполнение зависит только от технических возможностей.

Таким образом, успешное лечение острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка невозможно без применения хирургических методов детоксикации. Как было отмечено, гемодиализ среди них является ведущим, но при отсутствии условий его эффективного использования значение других хирургических методов возрастает.

Необходимо подчеркнуть, что адекватная терапия указанной патологии может быть только комплексной. Более рациональному использованию различных методов лечения способствует динамический лабораторный контроль.

Составители: доктор медицинских наук, профессор **Е. А. Лужников**, **Ю. С. Гольдфарб**

Приложение 1

Литературные сведения о летальных дозах соединений тяжелых металлов и мышьяка и их нормальном содержании в крови и моче человека

Токсическое вещество	Токсическое соединение		Нормальное содержание токсического вещества в мкг%	
	название	летальная доза в г или п.д.к. в воздухе	в цельной крови	в моче
1	2	3	4	5
Ртуть	Сулема Цианистая ртуть Каломель	0,1—0,5 0,2—1 2—3	0—0,7	0—2,5
Медь	Сульфат меди (медный купорос)	1—30	217 *80—171	1—84
Мышьяк	Соли и окислы Мышьяковистый водород	0,1—0,2 0,3 мг/м³	1—20	—
Хром	Бихромат калия, натрия	3—8	1—5,5	0,4
Свинец	Ацетат свинца Прочие соединения	5—50 25	17—40	3—4
Кадмий	Сульфат кадмия	0,03	0—0,7	0,1—1,3
Цинк	Сульфат цинка	5	116—900	0,364 мг/сутки
Железо	Сульфат железа	3 1 (у детей)	38,8—56 мг% *125—133	0,491 мг/сутки
Кобальт	Хлорид кобальта	—	0,25—23,8	0,0061 мг/сутки
Серебро	Нитрат серебра	—	1—2,4	0,00161

Продолжение

1	2	3	4	5
Висмут	—	—	40	—
Таллий	Сульфат таллия	1	0,1—0,2	—
Марганец	—	—	1—16	до 26,7

* — концентрация в плазме крови

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ ОТРАВЛЕНИЯ

<table>
<tr><th>ЛЕГКАЯ</th><th>СРЕДНЕТЯЖЕЛАЯ</th><th>ТЯЖЕЛАЯ</th></tr>
<tr><td colspan="3">Поражение желудочно-кишечного тракта</td></tr>
<tr><td colspan="3">Тошнота, рвота, боль при глотании, боль при пальпации шейного отдела пищевода, боли в животе, боли в животе при пальпации, выделительный стоматит и колит.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">диарея, пищеводно-желудочное кровотечение,</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>кишечное кровотечение, пищеводно - желудочно-кишечное кровотечение.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Экзотоксический шок</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Возбуждение, заторможенность, бледность, акроцианоз,</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>общий цианоз, «мраморность»,</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">повышение, умеренное падение АД, тахикардия (90—110 в мин)</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>глубокий коллапс, тахикардия (120—180 в мин), брадикардия (60—20 в мин)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">низкое, отрицательное ЦВД.</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Токсическая энцефалопатия</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Головная боль, бледность, цианоз лица, снижение, повышение АД, тахикардия, эйфория, психомоторное возбуждение, заторможенность,</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>потеря сознания, генерализованные судороги, апноэ, клиническая смерть.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Токсическая нефропатия</td></tr>
<tr><td>Легкая</td><td>Средней тяжести</td><td>Тяжелая (ОПН)</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">Токсическая гепатопатия</td></tr>
<tr><td></td><td>Легкая, средней тяжести.</td><td>Тяжелая (ОППН)</td></tr>
</table>

	Гемолиз	
	500—1000 мг%	
	100—500 мг%	1000 мг% и выше
	Анемия (гемоглобин)	
	60—70 ед.	**30—60 ед.**

Взаимосвязь между степенью тяжести и признаками отравления соединениями тяжелых металлов и мышьяка.

ОТРЫВНОЙ ЛИСТ УЧЕТА

использования методов профилактики, диагностики и лечения

Направлять в Главное управление НИИ и координации научных исследований МЗ РСФСР

1. Методические рекомендации «Клиника и лечение острых отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка».

2. Утверждены заместителем министра Н. Т. Трубилиным 2 июня 1980 г.

3. . . . .
(кем и когда получены)

4. Количество лечебно-профилактических учреждений, которые внедрили методы профилактики, диагностики и лечения, предложенные данным документом . . . .

5. Формы внедрения (семинары, подготовка и переподготовка специалистов, сообщения и пр.) и результаты применения метода (количество наблюдений за 1 год и эффективность) . . . .

. . . .

. . . .

. . . .

6. Замечания и пожелания (текст) . . . .

. . . .

. . . .

. . . .

Подпись . . . .
(должность, ф. и. о. лица, заполнившего карту)

Л 53745 от 14.08.1980 г. Заказ 1950 Тираж 1250

Типография ХОЗУ Миннефтепрома